

대한내과학회지: 제 81 권 제 3 호 2011

특 집(Special Review) – Management of metastatic lesion of cancer

전이성 간암의 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실 종양내과

최 혜 진

Treatment of Liver Metastases

Hye Jin Choi

Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Metastatic cancer is frequently found in the liver and represents life-limiting component of disease. There have been significant advances in past decades to improve survival for patients with liver metastases. Surgical resection may be curative and should be considered standard therapy for liver-confined metastatic colorectal cancer. Resection showed 30-50% overall 5-year survival. Advances in systemic chemotherapy and local treatment expanded the possibility of resection. For other metastatic tumors to the liver, the role of resection remains to be defined. Several new modalities including intra-arterial chemotherapy, chemoembolization, ablation, and radiation may provide effective palliation. This review discusses the current status and progress in studies on metastatic liver cancer regarding diagnostic modalities and various treatment options. (Korean J Med 2011;81:279-288)

Keywords: Liver metastases; Liver resection; Ablation; Colorectal cancer

서 론

간은 악성 종양의 전이가 가장 호발하는 장기 중의 하나이다. 대부분의 위장관 종양은 간문맥을 통해서 혈류가 흐르기 때문에 간으로 전이되는 것은 흔하다. 폐암이나 유방암, 악성 흑색종 등은 혈행성으로 간전이 일어났다. 위장관 종양 중 위암이나 췌장암의 경우 간 전이는 종양이 진행되었다는 것을 의미하는 것으로, 이는 예후가 나쁘고, 간 절제술 등의 국소치료는 적합하지 않다. 그러나 대장암은 간이 전이된 유일한 장기인 경우가 많아서 간 절제술이나 간동맥내

항암화학요법 등이 중요한 치료법으로 사용되고 있다. 위장관 종양이 아닌 경우에는 간으로만 재발되는 경우는 흔치 않다. 간으로만 재발하는 경우가 유방암, 폐암 및 악성 흑색종에서 각각 4%, 15% 및 24%로 보고된 바 있다.

간 전이의 치료는 고식적 목적의 전신 항암화학요법이 주된 치료이며, 치료에 대한 효과는 원발 종양의 항암제에 대한 반응에 달려있다. 그러나 간에 대한 국소 치료를 병행함으로써 일부 전이성 간암은 완치를 기대할 수 있게 되었다. 국소 치료는 간 절제술 외에 간동맥 항암화학요법, 방사선 치료 등이 있으며, 최근에 많은 기술의 발전이 있었다(Table 1).

Correspondence to Hye Jin Choi, M.D.

Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonse-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-8100, Fax: +82-2-393-3652, E-mail: choihj@yuhs.ac

Table 1. Various treatments under clinical evaluation for cancers confined to the liver [1]

Treatment	Advantages	Disadvantages
Resection	5-year survival: 20-50% for CRC patients Neoadjuvant therapy improves resectability	Disease-free survival is low; additional therapy needed for micrometastases Limited number of patients suitable
Resection/adjuvant therapy	Significantly improved PFS for CRC patients	No definitive improvement in OS
Neoadjuvant therapy/resection	Early treatment of micrometastases Assess tumor sensitivity to regimen Conversion to resectable	Injury to hepatic parenchyma from therapy Increased surgical morbidity
Infusional therapy/general	Allows dose intensification	Patient selection important; does not treat extrahepatic disease
Chemoembolization	Can palliate large symptomatic tumors Effects are prompt	May require repeated catheterizations Staged treatments are usually necessary
Hepatic artery infusion	Allows significant dose escalation, has high response rates FUdR has high hepatic extraction, minimizes systemic toxicity	Implantable pump requires operative placement
Selective internal radiation	Novel method of delivering radiation with minimal hepatic injury	Inhomogeneous radiation distribution Systemic leak
Local ablative therapy (cryotherapy, RF ablation local injection)	Can obliterate established hepatic metastases Minimal injury to normal hepatic tissue	Often requires operative procedure to apply treatment Does not treat microscopic disease, limitations on size and number of lesions that can be treated

CRC, colorectal cancer; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; FUdR, fluorodeoxyuridine; RF, radiofrequency.

또한 영상 진단의 발달로 조기에 간 전이를 발견할 수 있고, 이로 인해 효과적인 치료를 할 수 있게 되었다. 수술 및 마취의 발달로 수술의 위험이 줄었으며, 또한 항암화학요법의 발달로 고식적인 치료 기술도 좋아졌다.

따라서 본 저자는 이 논문에서 간 전이를 치료하는 여러 국소 요법의 임상 결과를 살펴보고, 그 임상적 유용성에 대해 논의하고자 한다.

진 단

간 전이의 경우 초기에는 증상이 없으나 가끔 글리슨 피막이 팽창되면서 우상복부 동통이 발생하는 경우가 있다. 식욕 부진이나 악액질이 나타날 수 있으며, 말기가 되면 복수, 간종대 및 황달이 나타나고 결국 간부전으로 사망하게 된다.

영상 진단으로는 전산화 단층촬영(CT)이 간 전이를 진단하는 제일 유용한 방법이다. 재촬영이 용이하고, 접근성이

좋으며, 조영제 사용으로 병변 진단의 민감도가 75%에서 96%까지 보고되고 있다. 그러나 아직은 방사선 노출 위험 및 또한 1.5 cm 이하의 병변을 진단하기 어려운 단점이 있다[2]. 자기공명영상(MRI)는 선별검사로 흔하게 사용되지 않지만, 간 전이를 진단하는 가장 이상적인 방법이다. Cyst나 hamaniogma, 양성 종양 등을 감별하는데 도움을 줄 수 있다. 민감도는 80-100%이며, 특이도는 97%를 보인다[3]. 그러나 간 외 병변을 평가하는 데는 CT보다 낮지 않다. 초음파는 간편하기 때문에 처음 스크리닝 검사 시에 사용된다. 민감도는 40-70%로 CT나 MRI보다 낮고, 특히 병변이 1 cm 이하일 경우 20%까지 떨어진다. 최근에 조영 증강 초음파의 개발로 민감도를 개선하였고, 또한 수술 중 초음파를 시행함으로써 수술 시에 1 cm 미만의 작은 종양을 찾거나 수술시 절제면을 결정하는데 도움을 주어 현재 많이 사용되고 있다[4]. 양전자단층촬영(PET)은 특히 간 외 전이 여부를 진단하고 치료 반응을 판단하는데 도움이 된다[5].

치 료

수술적 절제

간 전이는 대장암에서 가장 흔하게 발생하며, 대부분의 간 절제술도 대장암에서 이루어 지고 있다. 유일하게 전이된 장기인 경우가 흔하며, 수술이 안전하게 이루어 질 수 있고, 완치를 기대할 수 있기 때문이다. 대장암 간 전이 환자에서 치료를 하지 않으면 평균 생존기간은 5-10개월이며[6], 전신 항암화학요법이 생존기간을 약 2년으로 연장하였지만, 5년 생존률은 매우 낮다[7].

간 절제술의 합병증은 약 20% 정도를 보고하고 있다. 흉수가 5-10%, 폐렴이 5-22%, 간부전이 3-8% 보고된 바 있으며, 이외에도 담도루, 출혈 등이 있을 수 있다[8,9]. 그러나 이러한 합병증이 사망을 초래한 경우는 드물다. 간의 80%까지 절제를 하더라도 수술 사망률은 5% 이하이며, 최근에는 수술 전후 처치의 발전으로 1%로 보고되고 있다[10,11].

장기 성적을 살펴보면, 최근 연구들은 5년 생존률 45% 이상, 10년 생존률은 17-27%로 보고되고 있다[10,12]. 이러한 결과를 바탕으로 다른 치료법에 비해 성적이 우수하며, 완치를 기대할 수 있는 치료법이기 때문에 절제 가능한 대장암 간 전이 환자에서는 간 절제술이 표준적인 치료법으로 인정되고 있다.

대장암 간 절제술 후 생존기간과 관련된 예후인자를 찾으려는 보고들이 있어 왔다. 원발 종양의 병기, 무병생존기간, 제일 큰 병소의 크기, 암배아성 항원(CEA), 다수 병변 여부, 절제연 양성 여부, 양쪽 엽 동반 유무 등이 예후와 관련된다. 특히 4개 이상의 간 병변, 간 외 전이의 존재, 절제연 양성인 경우에는 재발의 위험을 높인다고 알려져 있다[13-15]. Fong 등은 1,001명의 환자의 데이터를 바탕으로 예후를 예측하는 시스템을 제안한 바 있다. 제일 큰 병소의 크기(> 5 cm), 무병생존기간(< 1년), 간전이 개수(> 1개), 임파절 양성 및 CEA(> 200 ng/mL)를 점수화하였으며, 각 점수의 합이 0, 1, 2, 3, 4, 5점인 경우 각각의 5년 생존율은 60, 44, 40, 20, 25, 14%이었다[15].

1980년대까지는 4개 이상의 간 병변, 간 외 전이의 존재, 절제연에 가까운 경우 나쁜 예후와 관련이 있기 때문에 간 절제술의 금기로 생각되었다. 그러나 영상 기술, 수술 기술의 발전과 효과적인 항암제의 개발로 인해서 이러한 금기는 적용되고 있지 않다. 간 절제술을 시행하지 못하는 경우는

모든 병변을 제거하기 어려운 기술적 문제를 제외하고는 없다. 간 외 전이가 있는 경우도 수술로 그 부위를 전부 절제할 수 있다면, 5년 생존율이 28%로 보고되고 있다[16]. 특히 최근에는 여러 개의 전이가 있거나, 양쪽 엽에 걸쳐 분포하여도, 부분적 절제 후 남아 있는 간이 30% 이상 유지되면 수술이 가능해서, 절제 불가능에 대한 정의는 병원마다, 외과의 마다 다르다고 하겠다.

위장관 신경내분비종양 간 전이는 두번째로 흔하게 간 절제술을 고려하는 질병이다. 대부분의 신경내분비종양은 특별한 치료 없이도 질병이 안정 상태를 유지하고, 호르몬을 분비하는 종양인 경우 환자들에게 여러 증상을 일으킨다는 점이 특징이다. 간 절제술은 이러한 환자에게 생존률을 향상시키는 목적 뿐 아니라, 증상을 조절하기 위한 시도로 사용된다. 대부분 연구 결과는 후향적 분석이며, 천천히 자라고, 종양 부담이 크지 않은 환자에게 시행되었다는 환자 선택의 편견이 있다. 그럼에도 불구하고, 간 절제술은 고려되어야 하는 치료법이다. 신경내분비종양 간 전이 환자에서 간 절제술을 시행하였을 때 5년 생존기간이 50%에서 90%까지 보고되고 있으며, 증상 조절 효과는 90% 이상이다[17].

대장암이 아니고, 신경내분비종양이 아니지만, 간으로만 전이 되는 경우들이 있을 수 있다. 이러한 병에 대한 간 절제술의 경험은 매우 제한적이다. 몇몇 연구들은 다양한 종양이 포함되고, 매우 소수의 환자에서만 시행되었고, 환자 선택 편견이 존재한다. 그러나 무암생존기간이 길거나, 완전 절제가 된 경우, 원발 종양 종류에 따라 환자를 잘 선택해서 간 절제술을 시행한다면 좋은 예후를 기대할 수도 있다. 원발 종양이 고환암, 부신암, 신장암 및 부인암인 경우 예후가 좋으며, 악성 흑색종이나 대장암이 아닌 위장관 종양인 경우 예후가 나쁘다는 보고가 있다[18]. 한 기관의 보고에 따르면, 간 절제술을 받은 141명을 후향적으로 분석하였을 때, 평균 생존 기간이 42개월이었으며, 3년 생존률은 5%이었다[19].

간절제술 후 보조항암화학요법

대장암 간 전이로 수술 받은 환자의 3분의 2가량은 수술 당시에 발견하지 못한 미세 전이암이 있었기 때문에 재발하게 된다[19,20]. 가장 흔한 재발 장소는 폐, 간이며, 이러한 재발을 줄이기 위해 수술 후 보조요법을 고려하게 된다.

Adjuvant systemic chemotherapy

Portier 등이 보고한 연구를 보면, 173명의 환자를 대장암 간 절제술 시행 후 경과 관찰군과 6개월 간의 5-FU/LV 급속 정주 치료군으로 무작위 배정하였다. 5년 무병생존기간을 비교하였더니 각 27%와 34%로 단일변수분석에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, Cox 다변량 분석에서 치료군이 무병생존기간 연장의 효과를 보였다(odds ratio for recurrence or death = 0.66; $p = 0.028$). 5년 생존률은 41%와 51%를 각각 보였다($p = 0.39$) [21]. Langer 등이 발표한 비슷한 연구에서도 4년 생존률이 관찰군과 치료군에서 47%와 57%를 각각 보였으며, 전체생존기간은 43개월과 53개월을 각각 보였다($p = 0.39$) [22]. 두 연구를 통합 분석한 결과에서도 통계적으로 유의하지 않지만, 관찰군에 비해 치료군에서 무진행 생존기간(18.8개월 vs. 27.9개월, HR = 1.32; $p = 0.058$)과 전체생존기간(47.3개월 vs. 62.2개월, HR = 1.32; $p = 0.095$)이 연장되는 경향을 보였다[23]. 5FU/LV 외에 Irinotecan을 추가하여 보조요법으로 시행한 연구결과를 보면 321명의 환자를 간 절제술 후 5-FU/LV와 FOLFIRI 치료군으로 무작위 배정하였으며, 5FU/LV 지속정주 군과 FOLFIRI 군에서 각각 중앙 무병생존기간 21.6개월과 24.7개월($p = 0.44$)을 보여, FOLFIRI가 더 우월하다는 것을 증명하지 못하였다[24]. 지금까지의 연구결과를 종합해보면(Table 2), 전체 생존률 향상은 증명하지 못했으나, 무병생존기간을 향상시킨다는 면에서 대장암 간

전이 환자에서 완전 절제술 후 보조항암화학요법은 임상적으로 의미가 있다고 할 수 있겠다. 최근에는 주로 oxaliplatin, targeted agent 등을 이용한 보조항암화학요법 및 선행항암화학요법에 대한 연구가 좀 더 이루어지고 있다. 현재 간전이를 동반한 대장암 환자에서 완전 절제술 후 보조항암화학요법은 권고 요법으로 사용되고 있으며, 대장암의 치료에 사용되는 약제의 조합으로 6개월간 시행되고 있다.

Adjuvant hepatic arterial infusion (HAI)

대장암 간전이로 간절제술 후 대부분의 환자에서 재발하는 부위는 간이다. 따라서 간동맥내 항암화학요법(hepatic arterial infusion, HAI)은 이론적으로 근거가 있는 치료 법이다.

간으로 직접 약제를 주입하는 것은 종양에 최대한의 약제를 유지하고 전신적 독성을 줄이는 방법으로 사용되고 있다. 간은 간동맥과 간문맥 양쪽에서 혈류를 공급받으나 간에 발생한 종양은 주로 동맥으로부터 혈류를 받는다는 사실이 알려져서 주로 원발성 간암의 치료방법으로 이용되고 있다. Floxuridine (FUDR)은 pyrimidine의 antimetabolite로 5-FU보다 더 선호되고 있는데, 그 이유는 짧은 반감기와 매우 높은 간 배출율(90%) 및 종양에 약물이 농축되게 하기 때문이다[25]. 삽입형 펌프가 개발됨으로 인해 이러한 치료가 더 가능하게 되었다. 그러나 HAI는 간에 직접적으로 약물을 주입하기 때문에 간독성, 담낭염, 경화성 담도염 때문에 논란이 되어 왔다.

Table 2. Selected randomized adjuvant studies for resectable liver metastasis

	Treatment	Setting	No. of patients	Relapse-free survival	Overall survival
Systemic chemotherapy alone					
FFCD-ACHBTH-AURC [21]	Bolus 5-FU/LV vs. surgery alone	Adjuvant	162	34% vs. 27% at 5 years (ns)	51% vs. 41% at 5 years (ns)
EORTC-NCIC-GIVIO [22]	5-FU/LV vs. surgery alone	Adjuvant	129	45% vs. 35% at 4 years (ns)	57% vs. 47% at 4 years (ns)
EORTC [29]	12 FOLFOX4 vs. surgery alone	Perioperative	364	36.2% vs. 28.1% at 3 years ($p = 0.04$)	-
CPT-GMA [24]	12 FOLFIRI vs. 12 LV5FU2	Adjuvant	321	median: 24.7 vs. 21.6 months (ns)	
GEMRCO	12 FOLFOX4 vs. 6 FOLFOX4 + 6 FOLFIRI	Perioperative or adjuvant	284	Trial ongoing	
HAI plus systemic chemotherapy					
MSKCC [28]	5-FU/LV+ HAI FUDR vs. 5-FU/LV	Adjuvant	156	48 % vs. 33% at 4 years ($p = 0.045$)	64% vs. 41% at 4 years (ns)

FUDR, floxuridine; ns, not significant.

도관의 조심스러운 삽입, 간기능의 주기적 관찰, dexamethasone 등을 사용하면서 이러한 합병증이 줄었다[26]. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서 시행한 연구에서 간 절제술 후에 6주기의 FUDR의 HAI와 5-FU 정맥 주입을 병합하거나, 6주기의 5-FU 정맥 주입을 비교하였다. 2년 생존률이 86% vs. 72% ($p = 0.03$)이었고[27], 10년 생존률이 41.1% vs. 27.7%을 보여 전신적 항암화학요법과 더불어 HAI를 사용하였을 때 생존률이 향상됨을 증명하였다[28]. 그러나 이러한 연구는 펌프의 삽입, 치료의 복잡성 및 독성 때문에 널리 사용되지 못하고 주로 몇몇 기관에서만 시행되고 있다.

Perioperative chemotherapy in resectable disease

선행항암화학요법에서 기대할 수 있는 장점은 완전절제의 가능성을 증가시키고, 간 절제 범위를 줄일 수 있으며, 미세전이를 치료할 수 있고, 수술 전에 항암제 반응 정도를 파악할 수 있다는 점이다. EORTC40983 연구는 간 전이 개수가 4개 이하로 절제 가능한 대장암 간 전이 환자에서 시행된 3상 연구이다[29]. 364명의 환자를 수술만 시행하거나, 수술 전 후로 6회의 FOLFOX4 항암화학요법을 시행 받은 군으로 무작위 배정하였다. 3년 무진행 생존률은 항암제 치료를 수술 전후로 시행 받은 환자가 전체 환자를 대상으로 할 때 7.3% [28.1% vs. 36.2%; HR 0.79, $p = 0.058$]의 증가를 보였고, 실제 치료받은 환자를 대상으로 할 때에는 8.1% [HR 0.77, $p = 0.041$], 수술까지 시행한 환자 대상할 때 9.2% [HR 0.73, $p = 0.025$]의 증가를 보였다. 완전 절제율은 양군에서 비슷하였고, 담도루, 간부전, 수술부위 감염 등의 수술 후 합병증은 항암제 치료군에서 높았으나(25% vs. 16%), 수술 사망률의 차이는 없었다. 이 연구로 인해, 절제 가능한 대장암 간 전이 환자에서 선행항암화학요법이 표준 치료로 권장되고 있다.

그러나 이 연구는 수술 전 항암제를 투여하는 것과 수술 후 항암제를 투여하는 것을 비교하는 연구가 아니므로, 절제 가능할 때 수술 전에 항암제를 할지 수술 후에 할지에 대한 결론을 내리기는 어렵다. 오히려 수술 전에 항암화학요법을 시행함으로써 인해, 수술이 지연되고, 수술 후 합병증이 증가된다. 또한 간 병변이 작은 경우 수술 전 항암 약물 치료에 의해 완전 관해가 일어날 수 있어, 수술 시 간 병변을 찾지 못해 수술적 절제술을 시행하지 못하는 경우가 있을 수도 있다. 또한 수술 전 항암제를 사용하는 경우 항암제에 의한 간손상이 우려된다. Sinusoidal dilatation이나 chemotherapy

associated steatohepatitis (CASH)를 야기할 수 있어, 수술 후 감염이나 사망률의 위험도를 증가시킨다[30,31]. 따라서 절제 가능한 대장암 간 전이 환자에서 재발 위험도가 낮다면 수술을 먼저 시행 후 보조 항암화학요법을 하고, 위험도가 있다면(양쪽 엽에 동반된 암이나, 병변 > 5 cm인 경우에는) EORTC40983 연구처럼 선행항암화학요법을 시도한 후 수술하는 것을 권유하고 있다[32].

Neoadjuvant chemotherapy in unresectable disease

전이성 대장암의 항암화학요법은 2000년대 이후로 많은 발전을 해왔다. 기본약제인 5-fluorouracil (5-FU)이 leucovorin (LV)과 같이 사용되고, oxaliplatin과 irinotecan 약제가 개발되어 병합 치료 시에 높은 반응률과 생존기간의 향상을 가져와서 FOLFOX나 FOLFIRI의 2제 병합요법이 일반적으로 사용되고 있다[33,34]. 최근에는 cetuximab 또는 Bevacizumab과 같은 표적치료제의 도입으로 인하여 전이성 대장암의 전체 생존기간이 25개월까지 연장되었다[35,36]. 이러한 새로운 약제의 도입은 절제 불가능한 대장암 간전이 환자에서 절제 가능한 상태로 전환될 수 있는 가능성을 높여주었다. 최근의 연구 결과를 보면 전이가 동반된 환자에서 고식적 목적의 항암화학요법 이후에 10-30%의 환자들이 절제 가능한 상태로 전환되고 있다(Table 3).

어떤 약제의 조합을 얼마 동안 사용하는 것이 선행항암화학요법에서 효과적인 것인지에 대해서는 아직 결론을 내리기 어렵다. 5FU/LV과 동시에 oxaliplatin과 irinotecan을 사용하는 3제 요법인 FOLFOXIRI는 FOLFIRI에 비해 반응률이 60% 대 34%로 높았고, 완전 절제율도 15% vs. 6%로 높았다[37]. EGFR (epidermal growth factor receptor)를 표적으로 하는 Cetuximab은 K-ras 돌연변이가 없는 경우 FOLFIRI 요법과 병합하였을 때 반응률이 59%를 보여 FOLFIRI 43%에 비해 높았다. 항암제에 대한 반응률이 높을수록 절제 가능성도 높아지므로[38] 좀 더 반응률이 높은 약제의 조합이 선호되고 있다. 이를 위해 약제의 반응을 예측할 수 있는 마커(예를 들어 K-ras mutation)에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 또한 얼마 동안 선행항암화학요법을 시행하여야 하는지에 대한 해답도 찾아야 한다. 항암제를 사용하는 기간이 길어질수록 수술 합병증이 높아지므로, 항암제에 대한 반응을 주기적으로 체크해서 기술적으로 절제 가능하다고 판단될 때는 수술을 시행해야 한다. 따라서 여러 전문가들이 모여

Table 3. Response rates and resection rates from trials evaluating 1st line chemotherapy in metastatic colorectal cancer

Reference	Chemotherapy	No. of patients	Response rate (%)	Complete resection rate (%)	Overall survival (month)
Giachetti et al. [33]	Oxalplatin/5-FU/LV	100	53	21	19.4
De Gramont et al. [7]	FOLFOX4	210	50.7	6.7	16.2
Toumigan et al. [34]	FOLFOX6	111	54	13	20.6
	FOLFIRI	109	56	7	21.5
Falcone et al. [37]	FOLFOXIRI	122	60	14	22.6
	FOLFIRI	122	34	6	16.7
Tabernero et al. [55]	FOLFOX+ Cetuximab	43	72	19	30
Kopetz et al. [56]	FOLFIRI+ Bevacizumab	43	65	10	31.3
CELIM [38]	FOLFOX+Cetuximab	114	68	38	
	FOLFIRI +Cetuximab		57	30	
CRYSTAL [35] (K-ras wild type)	FOLFIRI	176	43	1.7	21
	FOLFIRI+ Cetuximab	172	59	4.3	24.9
N016966 [36]	FOLFOX/XELOX	701		4.9	19.9
	FOLFOX/XELOX+Bevacizumab	336		6.3	21.3

다학제팀을 형성하여 서로 협력하여 항암제 regimen, 치료 기간, 수술적 절제 방법 및 시기를 결정하는 것은 매우 중요하다.

고식적 요법

Primary Hepatic Arterial Infusion (HAI)

대장암 간전이에서도 간동맥을 통한 항암제 투입을 시도하게 된 이유는 첫째, 대장암 환자에서 간 전이가 가장 흔하고, 간에만 병이 국한된다면 간에 대한 치료만으로 무병생존기간을 늘릴 수 있을 것이라는 사실이다. 둘째, 대부분의 약제가 간에서 대사되기 때문에 간으로 직접 약제를 주입하게 되면, 전신 순환을 하기 전에 간에서 대사되면서, 종양에는 더욱 농축되고 전신적으로는 희석되어 전신적 부작용을 줄일 수 있다. 셋째, 간 종양으로 가는 대부분의 혈류는 동맥이고, 문맥은 정상 간에 영양소를 포함한 혈류를 공급한다. 따라서 종양만을 선택하여 치료를 할 수 있게 한다. 최근의 메타 분석 결과는 전신 요법인 5-FU based 치료에 비해 HAI가 더 나은 반응율(18.4% vs. 42.9%)을 보여주었고[39], 또 다른 전이성 대장암에서 전신 요법과 HAI를 비교한 연구 결과를 보면 HAI에서 생존기간 향상을 보여주었다(20개월 vs. 24.4개월, $p = 0.0039$) [40]. 그러나 최근에 대장암에 신약이 개발

되고 생존율 향상을 증명함으로써, HAI는 전신 항암화학요법에 비해 일반적으로 권유되고 있지 않다. 대장암이 아닌 다른 암에서는 별로 연구가 이루어져 있지 않다. 33명의 ocular melanoma 간 전이 환자에서 HAI가 40%의 반응률을 보여준 바 있다[41].

Chemoembolization

간동맥색전술(Transarterial chemoembolization, TACE)는 주로 원발성 간암에서 사용되고 있는 치료 방법이다. 신경내분비종양 간전이 환자에서 종양 부담을 감소시켜 호르몬 분비 감소시킴으로 증상 완화에 도움을 주고 있다. Marrache 등이 67명의 환자를 대상으로 streptozotocin 또는 doxorubicin을 사용한 성적을 발표하였으며, 반응률이 37%였으며, 중앙 생존기간은 61개월이었고, 5년 생존율은 50%였다[42]. 또 다른 연구에서 122명의 환자에서 간동맥 색전술이 시행되었고, 90% 이상의 환자가 증상 완화를 경험하였고, 반응 기간은 13개월, 총 생존기간은 33개월이었다[43]. 대장암 간전이 환자에서도 1차 항암화학요법에 실패한 환자에서 15개월의 생존기간을 보여주었지만[44], 대장암 간전이 환자는 신경내분비종양에 비해 종양의 진행이 빠르고, 대부분 전신으로 진행된 질병이므로 잘 시행되지는 않는다.

Radiofrequency Ablation (RFA)

고주파열치료(RFA)는 열을 이용하여 암세포를 파괴시켜 응고 괴사를 시키는 소작법 중의 하나로, 경피적, 내시경적으로 또는 개복 수술을 통해 간전이를 치료할 수 있는 방법이다. 대장암 간전이 환자에서 적절한 항암제 치료에도 수술을 통해 완전절제술을 하지 못하는 경우, 크기가 작거나 일부 남아 있는 잔존암이 있는 경우 이를 치료할 수 있게 해준다. 특히 간 전이 개수가 3개 이하이고, 크기가 3 cm 이하로 종양 부담이 적을 때나 환자의 전신 상태가 불량하거나, 간기능이 여유가 없을 때는 간 절제술의 대안으로 사용되고 있다[45]. 크기가 크거나, 중요 혈관 옆에 종양이 있을 때는 치료가 어려운 것이 한계점이다. 치료의 성공은 적절한 환자의 선택과 치료자의 경험, 조직 괴사의 정확한 모니터링 등에 달려있다. 고주파 열치료는 널리 쓰이고 있으나 아직까지 비교연구가 없어 임상적 효과에 대해서는 명확히 정의되지 않고 있다.

Curley 등이 123명의 환자를 경피적 또는 개복 수술을 통해 RFA를 시행하였고[46], 평균 3.4 cm (범위는 0.5 cm에서 12 cm) 종양을 소작하였고, 75%의 환자가 개복 수술을 통해 시행하였으나 치료 관련 사망은 발생하지 않았고, 평균 15개월의 추적관찰 기간 동안 1.8%의 환자만이 재발하였다. 수술은 발견되지 못한 전이를 같이 제거할 수 있는 장점이 있고, 또한 RFA를 고려하는 환자는 좀더 종양이 진행된 환자라는 점에서 RFA와 수술을 직접적으로 비교하기는 어렵지만 RFA를 시행한 연구 결과 5년 생존율을 18%까지 보고한 바 있어[47] 수술과 더불어 대장암 간전이 환자의 생존율 향상에 중요한 치료방법이라 하겠다.

방사선 치료

간 전이에 대한 방사선 치료(Radiation therapy, RT)는 매우 제한적 역할을 담당해 왔다. 간 전체에 대한 RT는 3,500 cGy 이상 조사 시에 황달, 간비대, 간수치 상승 등의 방사선 관련 간독성이 발생한다고 알려져 있어 잘 시행되지 않았다[48].

최근에 3차원적인(3-D) 모의 치료기술의 발달, radioisotope의 전달 및 방사선 예민도를 증가시키는 항암약물의 동시 투여 등으로 인해 간에 대한 방사선 치료의 기회가 증가하고 있다. 또한 방사선 치료 기술의 발달로 stereotactic body radiation therapy (SBRT) 및 yttrium-90 microsphere 등을 통해 부분적 간 방사선 치료가 시도되고 있다.

SBRT는 현재 1, 2상 연구가 진행 중에 있다[49]. Schefter 등이 1-3개의 6 cm 이하의 간전이 병변을 가진 환자들에게 3번 분획하여 총선량 36 Gy부터 60 Gy까지 용량을 올리는 1상 연구를 시행하였다. 최대 내약 용량은 도달하지 않았고, 이 저자들은 정상 간이 700 mL은 남아 있고 간 기능이 정상이라면 3회 분획하여 총 60 Gy까지는 안전하게 투여할 수 있다고 주장하고 있다[50]. 대부분 독성이 견딜만하고, 적절한 방사선량이 투여되었을 경우 우수한 국소 반응을 보이고 있으나[51], 아직은 적절한 분획과 방사선량에 대한 정의가 확립되어 있지 않고, 효과에 대해서는 연구가 더 필요하다.

Yttrium-90 (Y-90)을 이용한 방사선색전술(Radioembolization, RE)은 최근에 일차성 또는 전이성 간암에서 새롭게 연구되고 있는 분야이다. 간동맥을 통해 방사성동위원소를 함유하고 있는 세구(microspheres)를 종양에 보내 괴사시키는 방법이다. Y-90은 순수 베타선을 방출하고, 반감기는 64.2시간이다. 평균 에너지는 0.9 MeV이며, 평균 조직 내로의 투과 깊이는 25 mm이다. 종양과 그 주변 조직 간의 동맥 혈류 공급의 차이로 종양 조직에 선택적으로 작용하게 되고, 미세 혈관의 색전을 동반하게 되어 종양에 대한 효과적인 치료를 하면서 정상 간 조직에는 방사선 효과를 최소화시킬 수 있어[52], selective internal RT로 불리운다.

Gray 등이 74명의 대장암 간전이 환자를 대상으로 하여 HAI만 시행한 그룹과 HAI와 Y-90을 이용한 RE를 시행한 그룹을 비교한 결과 RE를 시행한 군이 반응률도 높았으며, 간 병변의 평균 진행 기간이 10.1개월에서 19.2개월($p = 0.001$)로 RE를 시행한 군이 좋았다. 평균 생존기간도 RE를 한 군이 좋았으며, 3도 이상의 독성과 삶의 질의 차이가 없었다[53]. 203명의 환자 치료 성적을 살펴보면, 반응률 35%를 보여주었으며, 치료 관련 사망이나 간정맥폐색 간 부전은 발생하지 않았다[54]. 현재 대장암 간전이에서 항암제와 병행하여 RE의 효과를 증명하는 3상 연구가 진행 중이며, 간 전이암에서 RE의 역할에 대해서는 더 연구가 필요하다.

결론

간 전이가 나쁜 예후를 시사하는 문제임에도 불구하고 전신적 치료 및 국소 치료 기술의 발전은 생존율을 향상시키고 있다. 대장암, 신경내분비종양, 또는 비뇨생식기계 암에서 비롯된 절제 가능한 간 전이를 가진 환자에서는 간 절제

술이 생존기간의 향상과 증상 완화에 도움이 됨이 이미 알려져 있다. 절제 불가능한 대장암 간전이 환자도 선행화학요법을 통해 절제가능한 질병으로 10-30%에서 전환되고 있으며, 최근에 표적 치료제 등의 도입으로 인해 더 나은 임상 결과를 기대할 수 있게 되었다.

수술 외에도 간에 국소적으로 작용하는 간동맥 항암화학요법, 색전술, 고주파열 및 방사선 치료에 대한 여러 연구들이 이루어지고 있으며, 적절한 환자 선택 및 비교 연구 등이 필요하다.

결론적으로 전신적 항암화학요법과 함께 여러 국소 치료를 혼합한 다방면 치료는 다학제간의 협력이 필요하며, 이를 통해 전이성 간암의 생존률 향상에 도움을 줄 수 있다.

중심 단어: 간전이암, 간절제, 고주파열치료, 대장암

REFERENCES

1. Devita V, Lawrence T, Rosenberg S, et al. Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th Edition: Chater 149.
2. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, et al. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35:511-521.
3. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am* 2005;43:929-947.
4. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006;16:1599-1609.
5. Donati OF, Hany TF, Reiner CS, et al. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2010;51:692-699.
6. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L, Jönsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981;141:586-589.
7. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
8. Coppa GF, Eng K, Ranson JH, Gouge TH, Localio SA. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer: an evaluation of preoperative and postoperative factors. *Ann Surg* 1985;202:203-208.
9. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal-cancer: competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:360-365.
10. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668-676.
11. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438-447; discussion 447-450.
12. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-4580.
13. Are C, Gonen M, Zazzali K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 2007;246:295-300.
14. Komprat P, Jarnagin WR, Gonen M, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1151-1160.
15. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318; discussion 318-321.
16. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases: Association Francaise de Chirurgie. *J Clin Oncol* 1994;12:1491-1496.
17. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Komasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12:361-379.
18. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997;121:625-632.
19. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005;241:269-276.
20. Curley SA. Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol* 2005;32(6 Suppl 9):S109-S111.
21. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4976-4982.
22. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:149a. (abstr

- 592)
23. Mistry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906-4911.
24. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1964-1970.
25. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1978;38:3784-3792.
26. Maindault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1210-1214.
27. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048.
28. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735.
29. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016.
30. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-4990.
31. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-1044.
32. Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2300-2309.
33. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-147.
34. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
35. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
36. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
37. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676.
38. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47.
39. Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol* 2007;25:5649-5654.
40. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006;24:1395-1403.
41. Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2589-2595.
42. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007;96:49-55.
43. Bloomston M, Al-Saif O, Klemanski D, et al. Hepatic artery chemoembolization in 122 patients with metastatic carcinoid tumor: lessons learned. *J Gastrointest Surg* 2007;11:264-271.
44. Salman HS, Cynamon J, Jagust M, et al. Randomized phase II trial of embolization therapy versus chemoembolization therapy in previously treated patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2:173-179.
45. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:1748-1756.
46. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
47. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007;246:559-565; discussion 565-557.
48. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
49. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798.
50. Scheffter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR,

- Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1371-1378.
51. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-1578.
52. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Tumour-to-normal uptake ratio of 90Y microspheres in hepatic cancer assessed with 99Tcm macroaggregated albumin. *Br J Radiol* 1997;70:823-828.
53. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomized trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720.
54. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:412-425.
55. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225-5232.
56. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010;28:453-459.